

Communiqué de presse

Inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase III TANGO qui évalue la sécurité et l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients atteints d'Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire (FPHA)

- Une étude dirigée par le Professeur Erik Stroes, Responsable du Département de Médecine Vasculaire de l'Academic Medical Center d'Amsterdam aux Pays-Bas
- Le critère de jugement principal ("primary endpoint") de l'étude TANGO est l'effet de 24 semaines de traitement avec CER-001 sur la paroi vasculaire de la carotide, comparé au placebo et mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM)

Toulouse, FRANCE, Ann Arbor, ETATS-UNIS, 10 décembre 2015 – Cerenis Therapeutics (FR0012616852-CEREN- Eligible PEA-PME), société biopharmaceutique internationale spécialisée dans la découverte et le développement de thérapies HDL ("bon cholestérol") innovantes pour traiter les maladies cardiovasculaires et métaboliques, annonce aujourd'hui l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase III TANGO, conçue pour évaluer à la fois l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome et sa sécurité chez des patients atteints de FPHA, caractérisés par des mutations génétiques de l'ABCA1 ou de l'apoA-I et qui suivent un traitement hypolipidémiant optimisé.

Les défauts héréditaires des gènes codant pour l'apoA-I ou l'ABCA1 peuvent s'exprimer de manière dominante pour causer la FPHA, un syndrome rare caractérisé par l'absence ou la déficience sévère de particules HDL dans le sang. Le seul mécanisme naturel dont dispose le corps humain pour éliminer le cholestérol est ainsi compromis. Les patients atteints de FPHA font l'expérience d'une accumulation rapide de cholestérol, en particulier dans les vaisseaux sanguins, ce qui se traduit souvent par une athérosclérose accélérée et des maladies cardiovasculaires prématurées.

L'étude Clinique TANGO, initiée au T4 2015, est en ligne avec le calendrier annoncé aux investisseurs lors de l'introduction en bourse de la société et les résultats sont attendus au Q3 2017.

- Une étude dirigée par le Professeur Erik Stroes, Chef du Département de Médecine Vasculaire de l'Academic Medical Center d'Amsterdam aux Pays-Bas

L'essai TANGO est une étude multicentrique, randomisée, d'une durée de 48 semaines, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée par placebo. Elle inclut trente patients à travers plusieurs sites en Europe, au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays selon la disponibilité des patients atteints par cette maladie orpheline rare.

Le comité de pilotage de l'étude TANGO est composé d'experts de renommée mondiale : le **Pr Erik Stroes MD, PhD**, (Médecine vasculaire, Academic Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas) ; le **Pr Jacques Genest, MD**, (Cardiologie, Faculty of Medicine, McGill University, Montréal, Canada) ; le **Pr Henry Ginsberg, MD**, (Columbia University College of Physicians and Surgeons, New-York, US) ; le **Pr Eran Leitersdorf, Directeur**, (Center for Research, Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Dorothy & Maurice Bucksbaum Chair in Molecular Genetics et Doyen de l'Hebrew University of Hadassah School of Medicine, Israël) ; le **Pr Arnold von Eckardstein** (Chair of the Institute of Clinical Chemistry, University of Zurich, Suisse, European Lipoprotein Club, Executive Committee of the Swiss Working Group on Lipids and Atherosclerosis), et le **Pr Paolo Raggi** (University of Alberta, Edmonton, Canada, Mazankowski Alberta Heart Institute, Alberta Health Services, Cardiologie, 2012, Chair of Cardiac Research).

Le Pr Erik Stroes, Professeur de Médecine, Chef du Département de Médecine Vasculaire de l'Academic Medical Center d'Amsterdam, Pays-Bas, et principal investigateur de l'essai TANGO, a déclaré : *“Dans les études cliniques LOCATION et SAMBA, nous avons observé que CER-001 ciblait préférentiellement les plaques d'athérosclérose et stimulait l'élimination du cholestérol en émulant toutes les étapes de la voie métabolique du transport retour du cholestérol. L'augmentation du retrait des lipides s'est accompagnée d'une réduction marquée de l'athérosclérose, telle que mesurée par la réduction des dimensions de la paroi vasculaire des artères atteintes d'athérosclérose chez des patients ayant un faible taux de HDL cholestérol déterminé génétiquement. L'essai TANGO vise à obtenir davantage de données sur l'utilisation de CER-001 dans le cadre d'une administration chronique à des patients ayant un fort besoin médical non satisfait”.*

- **Le critère de jugement principal (“primary endpoint”) de l'étude TANGO est l'effet de 24 semaines de traitement avec CER-001 sur la paroi vasculaire de la carotide, comparé au placebo et mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Le critère de jugement principal (“primary endpoint”) de l'étude TANGO est l'effet sur la paroi vasculaire de la carotide, surface moyenne de la paroi du vaisseau (MVWA), d'un traitement de 24 semaines avec CER-001, comparé au placebo mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM). Cerenis Therapeutics a reçu deux désignations de médicament orphelin par l'AEM (Agence Européenne des Médicaments) pour l'utilisation de CER-001 pour le traitement de patients atteints de déficience en apoA-1 et en ABCA-1, les deux populations de patients qui seront recrutées dans l'essai TANGO. Les données existantes, obtenues à l'occasion de l'étude de phase II SAMBA évaluant CER-001 chez des patients atteints de FPHA, ayant servi de support à la demande des désignations de médicament orphelin, montrent que CER-001 reconstitue la voie métabolique du transport retour du cholestérol chez des individus présentant des défauts dans la voie naturelle médiée par le HDL et facilite l'élimination du cholestérol par le corps. Fait majeur, après un mois de traitement avec 9 doses de CER-001, administrées en complément de la thérapie standard optimisée et basée sur la diminution du LDL-Cholestérol, il a été observé une réduction significative de la surface moyenne de la paroi vasculaire dans l'artère carotide, telle que mesurée par imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le Dr Samia Mora, Professeure associée, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, États-Unis, a commenté : *“Ces patients accumulent du cholestérol et font l'expérience prématurée d'évènements cardiovasculaires et ce malgré un niveau quasiment "normal" de LDL-Cholestérol ou l'administration d'une thérapie optimisée à base de statines. Le mécanisme d'action des statines ne cible pas directement cette physiopathologie chez ces patients atteints de FPHA et il n'existe pas actuellement de traitement disponible capable de restaurer directement la fonctionnalité normale des HDL ou des niveaux normaux d'apoA-I. Malgré l'administration du meilleur traitement existant, beaucoup de patients font état d'un risque, extrêmement élevé et persistant, d'évènements cardiovasculaires dommageables et de mort prématurée, ce qui souligne le besoin médical insatisfait et la nécessité de nouvelles thérapies. En ce sens, l'étude clinique TANGO est importante car elle va tester dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle et contre placebo, si CER-001 sera une nouvelle stratégie thérapeutique, complémentaire aux agents hypolipémiants actuellement disponibles, pour adresser ce risque élevé et cet important besoin médical non satisfait dans cette population”.*

- FIN -

Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire (FPHA)

L'hypoalphalipoprotéinémie (« la déficience ou l'absence de HDL ») est un terme générique défini cliniquement par des taux de cholestérol HDL-C inférieurs à 40 mg/dl (1,0 mmol/L) chez l'homme, et inférieur à 50 mg/dl (1,3 mmol/L) chez la femme. Certaines étiologies, souvent métaboliques, peuvent contribuer à une réduction du niveau de circulation du cholestérol dans la fraction HDL, comme le diabète, le syndrome métabolique, l'obésité, ou le manque d'activité physique (on parle dans ces cas-là d'hypoalphalipoprotéinémie secondaire). Dans un très faible pourcentage de la population, en particulier chez les patients dont les taux de cholestérol HDL sont très bas, certains d'entre eux sont affectés d'un défaut génétique (qualifié d'hypoalphalipoprotéinémie primaire) qui affecte soit les éléments entrant dans la composition des particules pré- β , soit le processus de synthèse des particules HDL pré- β , soit les étapes de maturation en particule HDL- α , soit les taux de catabolisme. N'importe lequel de ces défauts, seul ou en combinaison avec d'autres, peut être à l'origine d'un très faible nombre de particules HDL en circulation.

L'hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire (FPHA) inclut les patients avec un défaut génétique héréditaire dans l'un des gènes responsables de la synthèse ou de la maturation des particules HDL (apoA-I, ABCA1, LCAT), qui, bien que très rare (la prévalence est de moins d'un sur un million de naissances pour la forme homozygote) peut s'exprimer à la fois dans ses formes homozygotes et hétérozygotes, de manière autosomique dominante pour causer un faible niveau d'apoA-I ainsi qu'un faible nombre de particules HDL, soit par la diminution de la production, soit par l'augmentation de l'élimination ou la destruction prématurée des particules HDL. La conséquence est une athérosclérose accélérée qui découle d'une physiopathologie commune causée par une altération du transport retour des lipides et par l'accumulation du cholestérol partout dans le corps, en particulier dans le système vasculaire. La FPHA causée par la déficience homozygote d'ABCA1 est aussi connue sous le nom de maladie de Tangier. Les patients atteints de FPHA présentent un risque élevé de maladies cardiovasculaires résultant de l'héritage d'un système RLT virtuellement absent. Du fait des caractéristiques spécifiques de la maladie et du nombre très limité d'approches thérapeutiques disponibles, la FPHA reste un besoin médical non satisfait qui menace le pronostic vital du patient.

Design de l'essai clinique TANGO

L'essai TANGO est une étude de phase III multicentrique, randomisée, d'une durée de 48 semaines, en double aveugle, en groupe parallèles et contrôlée par placebo. Elle est conçue pour évaluer à la fois l'efficacité de CER-001 sur la surface de la paroi vasculaire et sa sécurité chez 30 patients atteints d'Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire (déficience en apoA-I et ABCA1) recevant une thérapie optimisée d'hypolipémiants. Critère de jugement principal («primary endpoint») : évaluer les effets de 24 semaines de traitement par CER-001 sur la surface médiane de la paroi vasculaire (MVWA) de la carotide, comparé par imagerie par résonance magnétique nucléaire à 3 Tesla (IRM 3T) au groupe placebo. Second critère de jugement : évaluer les effets de 8 et 48 semaines de traitement par CER-001 sur la MVWA, comparé par IRM 3T au groupe placebo ; évaluer les effets de 8, 24 et 48 semaines de traitement par CER-001 sur la MVWA fémorale, comparé par IRM 3T au groupe placebo, et évaluer les effets de 8, 24 et 48 semaines de traitement par CER-001 sur la variation du niveau de référence du ratio Target (plaque) / Background (sang) à partir de l'artère carotide index (carotide droite ou gauche) grâce à une absorption 18FDG standardisée mesurée par PET/CT.

Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie résultant de la formation de plaques, dites plaques d'athérome, provoquées par des dépôts de lipides, en particulier de cholestérol, dans la paroi des artères, ce qui conduit à la manifestation de maladies cardiovasculaires, dont l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde («crise cardiaque»), regroupées sous le nom de Syndrome Coronarien Aigu (SCA). L'athérosclérose affecte l'ensemble du système vasculaire et conduit aussi à de nombreuses autres complications comme l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs.

Les principaux transporteurs du cholestérol dans le sang sont les lipoprotéines, celles de basse densité (LDL) et celles de haute densité (HDL). Au sein d'un organisme en bonne santé, l'apport et l'élimination du cholestérol sont équilibrés. Les particules LDL apportent le cholestérol aux organes, où il peut être utilisé pour produire des hormones, maintenir l'intégrité des cellules ou être transformé/métabolisé en d'autres molécules comme, par exemple, les acides biliaires. Les particules HDL (communément appelées «bon cholestérol») enlèvent l'excès de cholestérol des artères et des tissus pour le ramener vers le foie par une voie appelée «transport retour des lipides» (ou Reverse Lipid Transport, RLT) afin qu'il y soit stocké, recyclé ou éliminé.

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus élevé chez les patients avec des taux bas de cholestérol HDL, indépendamment du taux de cholestérol LDL, même lorsque ces patients sont traités avec les meilleurs traitements disponibles. Cette observation peut s'expliquer par le rôle de la particule HDL dans le «transport retour des lipides» (ou Reverse Lipid Transport, RLT), le seul mécanisme naturel capable d'éliminer le cholestérol des tissus périphériques et de le transporter vers le foie où il est éliminé. Les particules HDL qui assurent l'efflux de cholestérol au travers de chaque étape de la voie RLT agissent en contrebalançant l'apport du cholestérol aux artères par les particules LDL. La voie RLT est une voie qui pourrait protéger contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires en éliminant l'excès de cholestérol des parois artérielles. «L'ATP-binding cassette transporter», appelée ABCA-I est la protéine qui assure la première étape du transport retour des lipides et ainsi agit comme la sentinelle contrôlant l'élimination de l'excès de cholestérol des tissus.

A propos de Cerenis : www.cerenis.com

Cerenis Therapeutics Holding est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies HDL innovantes pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Le HDL est le médiateur primaire du transport retour des lipides ("Reverse Lipid Transport" ou RLT), la seule voie métabolique par laquelle le cholestérol en excès est retiré des artères et transporté vers le foie pour élimination du corps.

Cerenis développe un portefeuille de thérapies HDL, dont des mimétiques de particules HDL pour induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez des patients à risque tels ceux atteints de syndrome coronarien aigu et les patients souffrant de déficience en HDL, ainsi que des molécules qui augmentent le nombre de particules HDL afin de traiter les patients atteints d'athérosclérose et de maladies métaboliques associées.

Cerenis est bien positionné pour devenir un des leaders du marché des thérapies HDL avec un riche portefeuille de programmes en développement.

Depuis sa création en 2005, Cerenis est soutenu par un actionnariat historique prestigieux (Sofinnova Partners, HealthCap, Alta Partners, EDF Ventures, DAIWA Corporate Investment, TVM Capital, Orbimed, IRDI/IXO Private Equity et Bpifrance) et a réussi son entrée en bourse sur Euronext en levant 53,4 millions d'euros en mars 2015.

A propos du CER-001

CER-001 est un complexe obtenu par bioingénierie contenant de l'apoA-I humaine recombinante, la protéine naturelle des HDL, et des phospholipides dont un chargé négativement. Sa composition a été optimisée afin d'imiter la structure et les propriétés bénéfiques des HDL naturelles naissantes, autrement connues sous la dénomination pré-bêta HDL. Son mécanisme d'action est d'augmenter l'apoA-I et le nombre de particules HDL de façon transitoire, afin de stimuler l'élimination du cholestérol et autres lipides en excès des tissus (dont la paroi artérielle) puis de les transporter vers le foie pour élimination via la voie métabolique appelée Transport Retour des Lipides ("Reverse Lipid Transport" ou RLT). Les précédentes études cliniques de phase II ont apporté d'importants résultats démontrant l'efficacité de CER-001 à faire régresser l'athérosclérose dans plusieurs lits vasculaires distincts chez des patients représentant l'ensemble du spectre de l'homéostasie du cholestérol. La totalité des résultats à ce jour indiquent que CER-001 effectue toutes les fonctions des pré-bêta HDL naturelles et a le potentiel de devenir sur le marché le meilleur de la classe des mimétiques de HDL.



Contacts :

Cerenis

Jean-Louis Dasseux
CEO
info@cerenis.com
05 62 24 09 49

NewCap

Relations investisseurs
Emmanuel Huynh / Louis-Victor Delouvrier
cerenis@newcap.eu
01 44 71 98 53

NewCap

Relations Médias
Nicolas Merigeau
cerenis@newcap.eu
01 44 71 94 98